



Акушерство

Гинекологія

Репродуктологія

Тематический номер • № 2 • 2024 г.

И. В. Ляхно, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 3 Харьковского национального медицинского университета

Стратегия ROSE в использовании малообъемной инфузионной терапии в практике акушера-гинеколога

Современное представление об инфузионной терапии базируется на концепции ROSE (аббревиатура от англ. Resuscitation, Optimization, Stabilization, Evacuation – «реанимация, оптимизация, стабилизация, эвакуация»). Инфузионная терапия применяется в комплексе мероприятий для достижения клинических целей за счет адекватной перфузии тканей, противошоковых эффектов и восстановления объема циркулирующего русла [1]. Введение инфузионных растворов проводится по неотложным показаниям и требует динамической оценки для подсчета необходимого их объема. Важной задачей является поддержание водно-электролитного баланса для обеспечения защиты внутренних органов. Избыток инфузионной жидкости должен быть выведен спонтанно или с помощью ультрафильтрации и диуретиков [2]. В большинстве случаев инфузионная терапия предусматривает большие объемы жидкостной нагрузки. Однако есть клинические ситуации, когда пациенты акушерско-гинекологического профиля нуждаются в проведении инфузионной терапии в малых объемах. В статье рассмотрены особенности и показания к использованию инфузионных растворов в акушерстве и гинекологии в соответствии с международной стратегией ROSE.

Ключевые слова: малообъемная инфузионная терапия, микроциркуляция, кровоток, воспалительные заболевания органов малого таза, преэклампсия, стратегия ROSE, сорбитол, Реосорбилакт®.



И. В. Ляхно

Малообъемная инфузионная терапия (МИТ) широко используется в современной медицине, обеспечивая желаемые микроциркуляторный и цитопротекторный эффекты при различных состояниях на фоне кризиса микроциркуляции. Из-за ишемии тканей уровень тканевых макроэргических веществ критически снижается, и АТФ-зависимые функции, такие как механизмы активного контроля объема жидкости, осуществляемые Na^+/K^+ -АТФ-фазной помпой, начинают выходить из строя [3]. Нарушение функционирования клеточных мембран возникает вследствие отека клеток, что может приводить к нарушению гомеостаза, лизису и гибели клеток. Увеличенные в размерах, объединенные в функциональные единицы клеточные элементы паренхиматозных органов сжимают капиллярные обменные каналы, уменьшая капиллярный кровоток и вызывая дополнительную ишемию и отек. Известно, что МИТ улучшает результаты реанимационных мероприятий при лечении больных с геморрагическим или травматическим шоком [4]. При многих клинических нозологиях и состояниях в практике акушера-гинеколога используются принципы малообъемной инфузионной терапии. В то же время очень важным аспектом является содержание молекул полисахаридов и микроэлементов в препаратах для МИТ, которые поддерживают онкотическое давление в интерстициальном пространстве и предотвращают повреждение мембран и отек клеток [5]. Таким образом, МИТ могут выполнять роль «гидропроводника», что обеспечивает необходимый уровень

микроциркуляции и транспорт кислорода, а также активных компонентов лекарственных средств к тканям внутренних органов.

Большой объем инфузии может иметь негативное влияние на эндотелий сосудов и клетки внутренних органов [6]. Также известно, что добавление гипертонического раствора или препаратов гидроксипропилкрахмала, который в высоких дозах имеет нефротоксический эффект, в качестве плазмозаменителей продемонстрировало плохие результаты [7]. Средства для МИТ должны содержать катионы и анионы, безопасные молекулы полисахаридов, которые хорошо поддерживают коллоидно-осмотическое давление и обеспечивают транспорт кислорода и нутриентов через клеточные мембраны. Это защищает клетки от чрезмерного накопления воды вследствие повышенного содержания ионов натрия под влиянием ишемии. Гиперосмолярное действие средств для МИТ должно обеспечивать поступление жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло. Именно МИТ предотвращает разрушительный отек клеток, повышает устойчивость тканей к гиповолемии и улучшает последствия лечения [8]. МИТ у пациентов с шоком различной этиологии следует рассматривать как средство доставки лекарств, а не как временное средство для увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК) и повышения артериального давления (АД). Она должна улучшать микроциркуляцию и поддерживать перфузию внутренних органов.

Идея МИТ очень проста – восстановить малым объемом экзогенных растворов работу микроциркуляторного русла без перегрузки растворами интерстициального и внутриклеточных пространств. С этой целью используются составляющие с высоким волемиическим индексом, например средства на основе многоатомных спиртов: ксилитол и сорбитол. Известно, что растворы сорбитола для МИТ предотвращают отек клеток, улучшают микроциркуляцию и снижают уровень лактата [9]. Модель для оценки градиента осмотического давления в микроциркуляторном русле базируется на наличии трех компартментов: внутриклеточного, интерстициального и капиллярного. Сорбитол играет важную роль в поддержании градиента онкотического давления между капиллярным и интерстициальным пространствами, что позволяет поддерживать внутрисосудистый объем, АД и микроциркуляцию [10]. Известно, что применение МИТ улучшает перфузию внутренних органов и предотвращает чрезмерный рост уровня лактата в течение длительного времени. Это поддерживает почечный кровоток и обеспечивает клубочковую фильтрацию даже при потере более чем половины ОЦК [11]. Поэтому МИТ является действенной альтернативой значительной жидкостной нагрузке солевыми растворами.

Четыре фазы инфузионной терапии и ROSE

В этой публикации рассмотрено преимущественно влияние МИТ на уровне микроциркуляции с использованием принципа декомпозиции. Однако целостность организма требует использования холистического подхода. Поэтому должно быть описано соответствие применения препарата Реосорбилакт® у пациенток с ВЗОМТ в соответствии со стратегией ROSE и концепцией «четырёх D» (Drug, Dosing, Duration, De-escalation – «лекарства, дозировка, продолжительность, дезэскалация»), которые помогают лучше разобраться в приоритетах МИТ у гинекологических больных. В частности, четырех фаз жидкостной терапии и концепции ROSE или SODS, касающихся динамики инфузионной терапии и появившихся почти одновременно [1, 24]. В этих концептуальных моделях было выделено четыре динамические фазы. Группа Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) в качестве аббревиатуры предложила SODS (Salvage, Optimization, Stabilization, De-escalation – «сохранение, оптимизация, стабилизация, дезэскалация»). Однако во время Международного дня академии инфузии (IFAD) явное предпочтение было отдано именно концепции и аббревиатуре ROSE (рисунок, панель А).

Использование гиперосмолярных растворов 6% сорбитола полностью соответствует требованиям к препаратам МИТ. Впрочем, вопрос эффективной дозы является очень важным. Чаще всего врачи подходят к выбору дозы лекарственного средства в соответствии с законом Арндта – Шульца («Низкие дозы – стимулируют, средние – подавляют, а высокие – убивают») [23], однако сейчас мы опираемся на данные доказательной медицины. Оптимальная доза, позволяющая улучшить микроциркуляцию и обеспечить эффект «гидропроводника» антибиотиков в очаг воспаления, установлена [18]. Для женщины со средним весом доза раствора Реосорбилакт® составляет 600-800 мл. Терапевтический день целесообразно начинать с утренней дозы Реосорбилакт® 400 мл, а после этого уже вводить антибиотики. Вторая доза вводится во второй половине дня с целью дезинтоксикации из расчета 7 мл/кг/сутки, учитывая фармакокинетические процессы распределения антибактериальных средств. Продолжительность лечения базируется на скорости восстановления тазовой гемодинамики, а также достижения гемодинамической «изоляции» очага воспаления в течение 7-10 дней. Безусловно, перегрузка инфузиями противоречит самой идее МИТ, поэтому следует взвешенно подходить к использованию несбалансированных инфузионных растворов. Реосорбилакт® стимулирует диурез, предотвращая замедленное выведение жидкости из организма.

Перечисленные особенности позволяют считать, что использование препарата Реосорбилакт® как «гидропроводника» в комплексном лечении больных ВЗОМТ позволяет полностью реализовать стратегию ROSE:

- **R (реанимация)** – системные гемодинамический и дезинтоксикационный эффекты;
- **O (оптимизация)** – приближение к оптимальному уровню микроциркуляции в очаге воспаления, обеспечение эффективного поступления лекарственных средств;
- **S (стабилизация)** – поддержание артериального притока для профилактики ишемии и улучшения лимфопроводного дренажа тканей в течение всего эпизода острого воспаления;
- **E (эвакуация)** – выведение излишков жидкости из сосудистого русла благодаря диуретическому действию (рисунок, панель Б).

Накоплен немалый опыт использования гиперосмолярного инфузионного кристаллоидного раствора на основе многоатомного спирта сорбитола (Реосорбилакт®) для МИТ, который содержит 6% сорбитол, основные катионы (Na⁺, Ca⁺, K⁺, Mg²⁺) и натрия лактат. Гиперосмолярное воздействие стимулирует поступление воды из внеклеточного пространства в сосудистое русло. Это способствует переходу гипокинетического типа кровообращения в эукинетический [12]. Реосорбилакт улучшает микроциркуляцию благодаря дезагрегантному эффекту, способствует накоплению гликогена в тканях, является замедленным средством ошелачивающего действия. Также Реосорбилакт® обладает выраженным дезинтоксикационным действием, стимулирует диурез, усиливает перистальтику кишечника [13]. Сорбитол быстро включается в общий метаболизм: 80-90% его утилизируется в печени и накапливается в виде гликогена, а 5% откладывается в тканях мозга, сердечной мышце и скелетной мускулатуре. Только 6-12% сорбитола выделяется с мочой. При введении в сосудистое русло из натрия лактата высвобождается Na, CO₂ и H₂O, которые образуют бикарбонат натрия, что приводит к увеличению щелочного резерва крови. Активной считается только половина введенного натрия лактата (изомер L), а вторая половина (изомер D) не метаболизируется и выделяется с мочой. Натрия хлорид быстро выводится из сосудистого русла, лишь временно увеличивая ОЦК [14].

Интересным направлением применения препаратов для МИТ является использование их в качестве «гидропроводников» антибактериальных средств при воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ). Ухудшение микроциркуляции в очаге воспаления определяет течение воспалительной реакции тканей, способность к регенерации и разрешение воспаления без locus minoris resistentiae. На фоне ухудшения кровотока в бассейне яичниковой артерии у пациенток при первом эпизоде острого сальпингоофорита отмечается гибель до 40% фолликулярного аппарата яичника. Переход острого воспаления в хроническое обусловлен многократными незавершенными эпизодами острого воспаления (наличие locus minoris resistentiae), иммуносупрессией, вирусно-бактериальной агрессией и дисциркуляцией [15]. Гемодинамическая изоляция вследствие ухудшения кровотока в бассейне маточных и яичниковых сосудов является защитной реакцией, которая снижает проницаемость антибиотиков в очаг воспаления. Стадии микроциркуляторных нарушений на фоне воспаления хорошо известны: спазм сосудов, диффузная капиллярная гиперемия и капиллярное пропотевание, венозная гиперемия с последующим стазом. Интерстициальный отек, закрытые сфинктеры артериальных капилляров приводят к уменьшению артериального притока в 2-6 раз и формированию стаза [16].

Модуляция сосудистой реакции с помощью препаратов МИТ позволяет обеспечить реализацию принципа оптимальности в менеджменте ВЗОМТ, а именно:

- повысить биодоступность антибактериальных средств за счет лучшего транспорта в очаг воспаления с последующим поддержанием их необходимой концентрации;

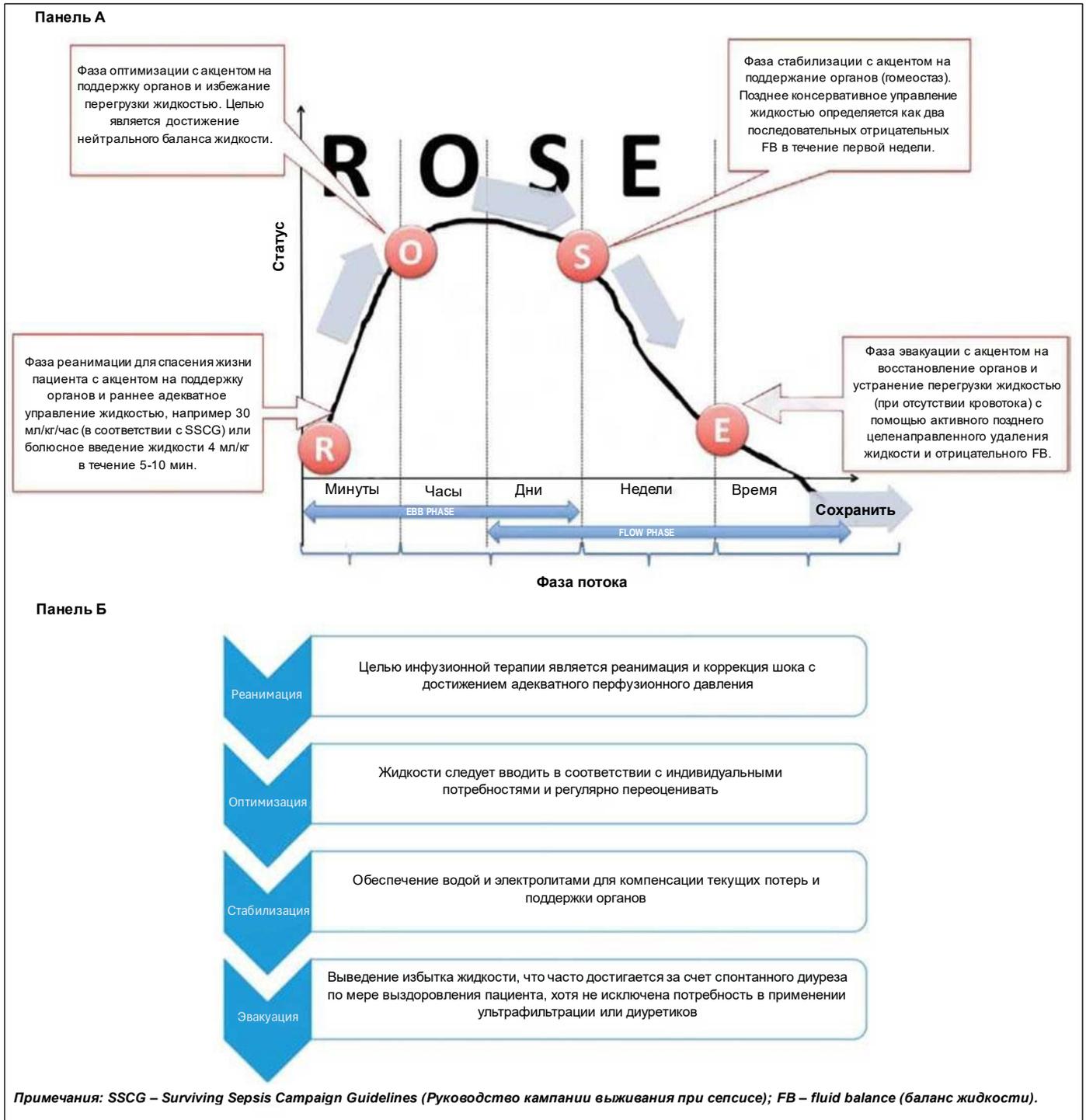


Рис. Концепция ROSE (панель А) и четыре фазы инфузионной терапии (панель Б)

- способствовать кооперации иммунной и сосудистой систем;
- обеспечить дренирование некротических элементов и полноценную репаративную регенерацию без locus minoris resistentiae.

Инфузионное введение растворов с сорбитолом для МИТ имеет эндотелиопротекторный эффект, уменьшает капиллярное вытекание за счет гиперосмолярности, оптимизирует лимфодренажную функцию [17]. Реосорбилакт® открывает прекапиллярные сфинктеры и «вымывает» токсины из интерстиция.

По данным международного мультицентрового исследования

RheoSTAT, Реосорбилакт® в дозе 7 мл/кг/сутки поддерживал микроциркуляцию и обеспечивал стабильный уровень перфузии

внутренних органов у больных с инфекционно-воспалительными состояниями, в частности гнойным перитонитом. Реосорбилакт® снижал выраженность полиорганной недостаточности и тяжести состояния по таким шкалам оценки состояния, как SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) (от 2 до 0 баллов), MODS II (Multiple Organ Dysfunction) и MPI (Mannheim Peritonitis Index). В этом же исследовании было продемонстрировано, что Реосорбилакт® уменьшал уровень маркеров эндогенной интоксикации:

лейкоцитов — с 10,95 до 7,10x10⁹ Г/л; С-реактивного белка — на 100% (с 10 до 0 мг/л); билирубина — с 16 до 11,15 мкмоль/л; аспаргатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и тромбоцитов. Применение препарата Реосорбилакт® продемонстрировало высокую клиническую эффективность и безопасность, в том числе не увеличивая риск развития отеков. Схема применения раствора Реосорбилакт® способствует достижению терапевтических целей на ранних стадиях перитонита и соответствует принципам МИТ [18]. Можно считать, что важным механизмом обеспечения указанной эффективности препарата Реосорбилакт® было потенцирующее влияние на действие антибактериальных препаратов. Поэтому МИТ является одним из возможных путей преодоления антибиотикорезистентности.

Собственные данные демонстрируют, что у женщин с ВЗОМТ изучение коэффициента псевдо-R2 по Нагелькерке подтвердило наличие зависимости между повышенным индексом резистентности маточных и яичниковых артерий по данным доплерометрии и болью внизу живота, патологическими выделениями из влагалища и лихорадкой с высокой чувствительностью (88,2%) и недостаточной специфичностью (60,4%). Данная модель продемонстрировала значимость в однофакторном анализе. То есть у пациенток с острым сальпингоофоритом наличие воспалительной симптоматики (даже при отсутствии данных доплерометрии) является показанием к началу использования инфузионных препаратов вазотропного и гемореологического действия.

Улучшение внутритазовой гемодинамики под влиянием гипертонического кристаллоидного раствора (Реосорбилакт®) для МИТ было залогом успешного использования антибактериального средства Грандазол® (комбинация левофлоксацина 500 мг с орнидазолом 1000 мг), что обеспечило высокую клиническую эффективность лечения ВЗОМТ. Можно считать, что использование гипертонического кристаллоидного раствора 6% сорбитола приводило к нормализации микроциркуляции в органах малого таза и активизации лимфодренажной функции. При проведении наблюдения за больными этой категории было отмечено уменьшение придатков в размерах и исчезновение болезненности при бимануальной пальпации, а также восстановление нормальной экоструктуры маточных труб по данным ультразвукографии. Это было связано с прекращением экссудативной фазы воспаления. Таким образом, нормализация гемодинамики была приоритетным эффектом проведенного лечения. Совместное назначение растворов Реосорбилакт® как «гидропроводника» и Грандазол® является перспективным методом для обеспечения эффективной эмпирической терапии у женщин с ВЗОМТ [19].

частоты сердечных сокращений — с 88 до 82 уд./мин;

Инфузионная терапия при преэклампсии

Актуальным вопросом остается инфузионная терапия у пациенток с преэклампсией. Известно, что чрезмерная жидкостная нагрузка вместе с неадекватным обезвоживанием в родах являются доказанными факторами риска возникновения послеродовой преэклампсии [20]. Учитывая это, требования к инфузионной терапии при преэклампсии являются следующими:

- ограничение объема жидкости, вводимой внутривенно, до 40-45 мл/ч (максимально 80 мл/ч);
- предпочтение отдается сбалансированным растворам с электролитами (раствор 6% сорбитола для МИТ — Реосорбилакт®) для поддержания ОЦК и предотвращения капиллярного пропотевания;
- применение синтетических растворов (растворы гидроксипропилкрахмала и модифицированного желатина), а также натуральных коллоидов (альбумин) не имеет преимуществ перед кристаллоидами в проекциях на материнские и перинатальные последствия и должно быть обусловлено только абсолютными показаниями (гиповолемия, шок, кровотечение);
- синтетические коллоиды во время беременности следует использовать только тогда, когда польза превышает риск [21].

Наличие в растворе Реосорбилакт® противоотечного эффекта также позволяет надеяться на его успешное применение у женщин с преэклампсией. МИТ является достаточно обоснованной с позиций профилактики синдрома полиорганной недостаточности, особенно на фоне гипокинетического типа центральной материнской гемодинамики [22].

Таким образом, использование гипертонического раствора сорбитола полностью соответствует современным подходам к МИТ и позволяет улучшать последствия лечения пациенток с ВЗОМТ. Продemonстрированные патогенетически обоснованные направления и существующий опыт дают основания для широкого применения препаратов МИТ в акушерстве и гинекологии.

Список литературы находится в редакции и доступен в онлайн-версии статьи на сайте специализированного медицинского портала Health-ua.com.

